2 型糖尿病患者血清 Ectodysplasin A 与非酒精性脂肪性肝病的关系研究

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0660

钱方方，蔡珍生，顾恬，李昊翔，赵丽，杨玲，邓霞*，袁国跃*

江苏大学附属医院内分泌代谢科，江苏镇江 212001

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81870548）；江苏省社会发展重点研发项目（BE2018692）；江苏省自然科学基金资助项目（BK20191222）；镇江市第五期“169 工程”科研项目；北固英才培育计划（BGYCB202206）

通讯作者：*袁国跃，教授，主任医师；邮箱：yuanguoyue@ujs.edu.cn
*邓霞，博士，主治医师；邮箱：dengxia11@outlook.com

【摘要】 **背景** EDA（Ectodysplasin A，EDA）是一种新发现的肝脏因子，近年来被认为与糖尿病、肥胖和胰岛素抵抗密切相关。**目的** 探讨 2 型糖尿病（T2DM）合并非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）患者血清 Ectodysplasin A（EDA）浓度变化及其影响因素。**方法** 招募 T2DM 患者 130 例，收集一般临床资料，行糖耐量试验、胰岛素及 C 肽兴奋试验；采用全身彩色多普勒诊断仪器对所有患者进行腹部超声检查，依据超声结果分为 T2DM 合并 NAFLD 组（n=80）及 T2DM 不合并 NAFLD 组（n=50），比较组间临床指标的差异；分析 EDA 与临床指标的相关性，Logistic 回归分析探讨 T2DM 患者血清 EDA 水平与 NAFLD 发病风险的关系。**结果** 与 non-NAFLD 组相比，NAFLD 组年龄低、T2DM 病程短，体重指数（BMI）、空腹胰岛素（FIns）、餐后两小时胰岛素（2hIns）、空腹 C 肽（FCP）、餐后两小时 C 肽（2hCP），HOMA-IR、三酰甘油（TG）、EDA 均显著升高（$P<0.05$）；EDA 与年龄、FIns、2hIns、HOMA-IR、β细胞功能指数（HOMA-β）、AST、血肌酐（SCr）呈显著正相关（$P<0.05$）。多元线性回归分析显示，2hIns、年龄、AST、腰臀比（WHR）是 EDA 的独立相关因素。 Logistic 回归分析显示，在校正多个混杂因素后，血循环 EDA 水平与 T2DM 患者 NAFLD 仍显著相关（$P<0.05$）。**结论** T2DM 合并 NAFLD 患者血清 EDA 水平显著增高， 提示 T2DM 患者 EDA 水平变化可能在 NAFLD 的发生和发展中起作用。

【关键词】 2 型糖尿病；Ectodysplasin A；非酒精性脂肪性肝病；肝脏因子；胰岛素抵抗

Relationship between Ectodysplasin A and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

QIAN Fangfang，CAI Zhensheng，GU Tian，LI Haoxiang，ZHAO Li，YANG Ling，DENG Xia*，YUAN Guoyue*

Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China

***Corresponding authors:**
YUAN Guoyue，Professor, doctoral supervisor, E-mail: yuanguoyue@ujs.edu.cn.
DENG Xia, Lecturer, Doctor, E-mail: dengxia11@outlook.com.

【Abstract】 Background Edtodysplasin a (EDA) is a newly discovered liver factor, which is considered to be closely related to the disorder of insulin resistance and glycolipid metabolism in recent years**. Objective** This study aimed to analyze the relationship between serum EDA level and Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 130 patients with T2DM were recruited between November 2017 and November 2020 in the Department of Endocrinology and metabolism of our hospital. The basic parameters were measured and glucose tolerance test and insulin release test were performed. All patients were examined by abdominal ultrasound with whole-body color doppler diagnostic instrument. According to the ultrasound results, they were divided into NAFLD group (n=80) and non-NAFLD group (n=50). The differences of clinical indexes between two groups were compared and the correlation between EDA and clinical indexes was analyzed. Logistic regression analysis was used to explore the relationship between serum EDA level and the risk of NAFLD in T2DM patients. **Results** Compared with non-NAFLD group, NAFLD group showed lower age and shorter course of T2DM, and body mass index (BMI), fasting insulin (FIns), two-hour postprandial insulin (2hIns), fasting C-peptide (FCP), two-hour postprandial C-peptide (2hCP), HOMA-IR, triacylglycerol (TG), and EDA increased significantly ($P<0.05$). EDA was significantly positively correlated with age, FIns, 2hIns, HOMA-IR, HOMA-β, AST and serum creatinine (SCR) ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that 2hIns, age, AST and WHR were independent influencing factors of EDA. Logistic regression analysis showed that EDA was the influencing factor of NAFLD in T2DM patients ($P<0.05$). **Conclusion** The level of serum EDA in T2DM patients with NAFLD is significantly increased, suggesting that EDA may be an important risk factor for NAFLD in T2DM patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus； Ectodysplasin A ; non-alcoholic fatty liver disease；Hepatokine；insulin resistance

前言

随着生活水平的不断提高，非酒精性脂肪性肝病（Nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）的患病率逐年攀升。有研究表明，约 25%的成年人受到 NAFLD 的困扰，总人数高达 10 亿[1]。NAFLD 常常出现单纯脂肪变性，进行性出现脂肪性肝炎，进一步发展为肝硬化和/或肝细胞癌，因此成为肝脏相关疾病发病率和死亡率增高的主要原因[2]。NAFLD 常与血脂异常，胰岛素抵抗，肥胖，高血压，糖尿病等代谢紊乱疾病并发，被认为是代谢综合征的主要特征[3]。有研究表明，T2DM 通常被认为是 NAFLD 发生和发展的危险因素，其可能加重患者的血脂代谢紊乱，增加心血管疾病的发生率[4]。

近年来有研究发现，多种肝脏因子均参与了糖尿病、肥胖、代谢综合征和 NAFLD 的发生发展，并可能作为新的诊断性生物标记物来阐明代谢紊乱的发生机制[[5]]。Ectodysplasin A（EDA）基因位于染色体 Xq12-13，最初被认为是肿瘤坏死因子相关细胞因子家族的成员，属于 II 型跨膜蛋白，可在内蛋白酶呋喃切割后分泌到胞外结构域[6]. 先前的研究表明，EDA 在牙齿、头发和汗腺等皮肤

衍生结构的发育和维持中起着重要作用，EDA 基因突变可导致 X 连锁少汗性外胚层发育不良[7] 和选择性非综合征性牙齿发育不[8].随着研究的深入，2017 年，Awazawa 等人声称发现了该基因表达的新功能-调节全身葡萄糖代谢，并导致骨骼肌胰岛素敏感性受损，这被认为是一种肝脏因子。在该研究中，结果表明，高脂饮食小鼠和 db/db 小鼠的肝脏和血清 EDA 水平显著升高。此外，发现 EDA 的过度表达加剧了小鼠的糖耐量受损，而 EDA 的敲除显著改善了 db/db 小鼠的胰岛素敏感性[9]。目前鲜有研究探讨 EDA 与 T2DM 的关系，亦未见有关 T2DM 合并 NAFLD 人群中血清 EDA 浓度的研究。本研究拟探讨 T2DM 患者中血清 EDA 水平与 NAFLD 的相关性及其可能的影响因素，为 NAFLD 早期筛查或治疗提供新的理论依据。

1 研究设计和方法

1.1 对象

共招募 2017.11 至 2020.11 于我院内分泌科就诊的 T2DM 患者 130 例。T2DM 的诊断参照 1999 年世界卫生组织（WHO）颁布的糖尿病诊断标准[10]，其中男 74 例（56.92%），女 56 例（43.08%）。根据超声检查结果将患者分为：NAFLD 组（n=80），非 NAFLD 组（non-NAFLD 组）（n=50）。排除标准：（1）特殊类型糖尿病、1 型糖尿病、糖尿病急性并发症；（2）各种病毒性肝炎、自身免疫性疾病及遗传性肝炎、药物性肝病者；（3）过量饮酒者；（4）妊娠和哺乳者；（5）口服调脂药物进行治疗者；（6）有冠心病、脑梗、急性感染及恶性肿瘤史者。该研究由中国江苏省江苏大学附属医院生物医学研究伦理委员会批准。

1.2 方法

一般临床资料包括身高、体重、腰围（WC）、臀围（HC）和血压。计算 BMI 和 WHR。对受试者进行口服葡萄糖耐量试验。胰岛素以及 C 肽水平通过化学发光法测定。血甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白-胆固醇（LDL-C）、总胆固醇（TC）和高密度脂蛋白-胆固醇（HDL-C）通过酶法测定。葡萄糖氧化酶法用于测量血糖水平。糖化血红蛋白（HbA1c）通过高效液相色谱法测定。血清尿酸（UA）、血肌酐（Scr）与尿素氮（BUN）水平采用全自动生化仪检测。计算稳态模型评估胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）=FPG×FIns/22.5 和胰岛β细胞功能指数（HOMA-β）=FIns×20/(FPG-3.5)。

使用市售人酶联免疫吸附测定法（ELISA）测定血清 EDA 水平（武汉伊艾博生物公司，Catalog No. E1976H）。试剂盒的灵敏度小于 20pg/mL，批内 CV 为≤ 7.8%，批间 CV 为≤ 8.9%. 操作过程按照试剂盒的说明进行。用酶标仪（ThermoFisher，Multiskan GO）检测 450nm 处的吸光度值，并绘制标准曲线。ELISA 检测范围为 78-5000pg/mL。腹部超声（全身彩色多普勒诊断仪 LOGIQ-9）由专业超声医生进行。NAFLD 的诊断基于中华医学会肝脏学分会制定的非酒精性脂肪肝病的诊疗指南[11]。

1.3 统计学处理

所有统计分析均使用 SPSS 25.0 版进行，以 P<0.05 认为有统计学差异。均数±标准差（$\bar{x}$±SD）用于统计描述符合正态分布的计量资料，t 检验用于两之间的比较。中位数及四分位间距[M（P25，P75）]方差分析用于用于统计描述不符合正态分布的计量资料，Mann Whitney U 检验用于两组间比较。例数（%）用于统计描述计数资料，χ^2 检验用于组间比较。Spearman/Pearson 相关分析用于评估血清 EDA 与其他变量之间的相关性。采用线性回归分析血清 EDA 的独

立影响因素。Logistic 回归分析探究 T2DM 患者 EDA 水平与 NAFLD 发生的相关性。

2 结果

2.1 两组间临床资料和生化资料的比较

表 1 总结了研究亚组的临床基线特征。两组性别、高血压病史、WHR、FPG、2hPG、HbA1c、HOMA-β、TC、HDL-C、LDL-C、SCr、吸烟史无统计学差异（表 1）。与 non-NAFLD 组相比，NAFLD 组患者年龄更轻，T2DM 病程更短。与 non-NAFLD 组相比，NAFLD 组患者 BMI、2hIns、FIns、2hCP、FCP、HOMA-IR、TG、UA 、AST 和 ALT 显著升高（*P*<0.05 或 *P*<0.01），BUN 明显降低（*P*<0.05）。更重要的是，与 non-NAFLD 组相比，NAFLD 组患者血清 EDA 浓度明显升高（*P*<0.01）。

表 1 两组临床资料与生化资料比较

Table 1 Comparison of the clinical data and biochemical data between two groups

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	T2DM 病程(月)	高血压病史，n(%)	吸烟，n(%)	饮酒史，n(%)	BMI（kg/m2）	WHR
non-NAFLD 组	50	27/23	58.82±12.71	120（33，168）	21（42.00）	12（24.00）	9（18.00）	23.75±3.00	0.93（0.88，0.97）
NAFLD 组	80	47/33	53.64±11.85	24（0.67，120）	35（43.75）	22（27.50）	12（15.00）	25.82±2.93	0.94（0.91，0.98）
检验统计量值		0.283 [b]	2.359	-3.545 [a]	0.038 [b]	0.195 [b]	0.204 [b]	-3.884	-1.077 [a]
P 值		0.595	0.020	<0.001	0.845	0.659	0.651	＜0.001	0.282

组别	SBP（mmHg）	DBP（mmHg）	FPG（mmol/L）	2hPG（mmol/L）	FCP（μg/L）	2hCP（μg/L）	FIns（μU/ml）	2hIns（μU/ml）
non-NAFLD 组	134.04±16.99	80（73.0，86.25）	9.94±3.55	19.65±5.50	1.93±0.96	3.42（2.53，5.31）	4.84（3.17，11.89）	23.43（13.76，46.83）
NAFLD 组	133.76±17.35	80（72.5，90.00）	10.26±3.03	18.90±4.63	2.66±1.12	5.35（3.50，7.63）	8.35（5.18，13.33）	30.00（17.81，52.99）
检验统计量值	0.089	-0.062 [a]	-0.540	0.837	-3.811	-3.718 [a]	-2.508 [a]	-2.070 [a]
P 值	0.929	0.950	0.590	0.404	<0.001	<0.001	0.012	0.038

组别	HbA1c（%）	HOMA-IR	HOMA-β	TG（mmol/L）	TC（mmol/L）	HDL-C（mmol/L）	LDL-C（mmol/L）	ALT（U/L）
non-NAFLD 组	9.62±2.13	2.47（1.58，4.21）	17.22（8.26，49.21）	1.56（1.12，2.12）	4.64（4.23，5.55）	1.09（0.93，1.31）	2.85±0.80	15.10（10.03，22.00）
NAFLD 组	9.50±2.03	3.64（2.56，4.98）	26.86（14.98，45.50）	2.24（1.51，3.72）	4.83（4.14，6.01）	1.06（0.87，1.23）	2.91±0.84	27.45（14.30，43.43）
检验统计量值	0.316	-2.852 [a]	-1.847 [a]	-3.759 [a]	-0.658 [a]	-1.146 [a]	-0.416	-3.963 [a]
P 值	0.929	0.004	0.065	<0.01	0.511	0.252	0.678	<0.01

组别	AST（U/L）	SCr（μmol/L）	BUN（mmol/L）	UA（μmol/L）	EDA（pg/ml）
non-	14.30	58.10	5.50（4.49，	273.07±89.84	309.13

NAFLD 组	（12.10，19.65）	（50.00，72.98）	6.62）		（235.39，402.56）
NAFLD 组	19.75（13.50，29.10）	58.60（51.25，68.65）	4.95（4.28，5.72）	314.05±88.76	363.17（312.50，437.17）
检验统计量值	-2.759	-0.502	-2.393	-2.549	-2.859
P 值	0.006	0.615	0.017	0.012	0.004

注：符合正态分布数据以均数±标准差(x¯±s)表示，非正态分布数据以中位数及四分位间距[M(P25，P75)]表示；a 为 Z 值，b 为 χ2 值，其余为 t 值。BMI=体重指数，WHR=腰臀比，SBP=收缩压， DBP=舒张压，FPG=空腹血糖，2hPG=餐后两小时血糖，FIns=空腹胰岛素，2hIns=餐后两小时胰岛素，FCP=空腹 C 肽，2hCP=餐后两小时 C 肽，HbA1c=糖化血红蛋白，HOMA-IR=稳态模型评估胰岛素抵抗指数，HOMA-β=稳态模型评估 β 细胞功能指数，TG=三酰甘油，TC=总胆固醇，HDL-C=高密度脂蛋白-胆固醇，LDL-C=低密度脂蛋白-胆固醇，ALT=丙氨酸氨基转移酶，AST=天冬氨酸氨基转移酶， BUN=尿素氮，SCr=血肌酐，UA=尿酸；EDA=Ectodysplasin A。

2.2 血清 EDA 浓度与各指标的相关性分析

相关分析显示，血清 EDA 与年龄、FIns、2hIns、HOMA-IR、HOMA-β、AST、SCr 呈显著正相关（*P*<0.05 或 *P*<0.01）（表 2）。进一步以 EDA 为因变量,行多元线性回归分析，结果发现 2hIns、年龄、AST、WHR 进入方程，说明 2hIns、年龄、AST、WHR 是 EDA 的独立相关因素（表 3）。

表 2 T2DM 患者 EDA 与其余临床及生化指标的相关性分析

Table 2 Correlation analysis of EDA with clinical and biochemical indexes in T2DM patients

指标	年龄(岁)	FIns	2hIns	HOMA-IR	HOMA-β	AST	SCr
r（*rs*）值	0.222	0.224	0.207	0.210	0.173	0.251	0.187
P 值	0.011	0.010	0.018	0.017	0.049	0.004	0.033

表 3 EDA 与相关指标的多元线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis of EDA and related indexes

指标	β	SE	标准化β	t 值	*P* 值	95%CI
（常量）	502.738	151.361	-	3.321	0.001	（203.176,802.300）
年龄	1.957	0.781	0.214	2.506	0.013	（0.412，3.502）
2hIns	0.523	0.246	0.181	2.125	0.036	（0.036，1.011）
AST	2.148	0.823	0.220	2.611	0.010	（0.520，3.776）
WHR	-328.845	156.664	-0.175	-2.099	0.038	（-638.903，-18.788）

2.3 T2DM 患者发生 NAFLD 影响因素的二分类 Logistic 回归分析

以是否发生 NAFLD 为因变量，进行二分类 Logistic 回归分析。结果显示，在每一个模型中，NAFLD 的风险均随血清 EDA 浓度的增加而增加（*P*<0.05 或 *P*<0.01）（表 4）。在基础未校正的模型中，血清 EDA 与 NAFLD 独立相关（OR95%CI：1.001-1.008，*P*<0.05）。校正年龄和性别后，NAFLD 的 OR 为 1.005（95%CI：1.001-1.009，*P*<0.01）（表 4，模型 1），在模型 1 基础上校正 BMI 和 WHR，NAFLD 的 OR 为 1.006（95%CI：1.001-1.010，*P*<0.01）（表 4，

模型 2）。进一步校正吸烟饮酒史、 高血压病史、胰岛素用药史、口服降糖药和降压药用药史，结果显示，NAFLD 的 OR 为 1.006（95%CI：1.002-1.010，P<0.01）（表 4，模型 3）。

表 4 T2DM 患者发生 NAFLD 影响因素的二分类 Logistic 回归分析

Table 4 Binary Logistic regression analysis of factors affecting NAFLD in T2DM patients

变量	赋值
发生 NAFLD	是=1，否=0
EDA	未赋值
是否高血压	是=1，否=0
吸烟史	是=1，否=0
饮酒史	是=1，否=0
性别	男=1，女=2
年龄	未赋值
病程	未赋值
BMI	未赋值
WHR	未赋值

指标	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR	95%CI
EDA	-	-	-	-	-	-
未校正	0.004	0.002	5.421	0.020	1.004	（1.001，1.008）
模型 1	0.005	0.002	7.436	0.006	1.005	（1.001，1.009）
模型 2	0.006	0.002	7.074	0.008	1.006	（1.001，1.010）
模型 3	0.006	0.002	7.249	0.007	1.006	（1.002，1.010）

注：模型 1 校正年龄，病程；
模型 2 校正除模型 1 的性别, BMI, WHR；
模型 3 校正除模型 2 的吸烟史, 饮酒史, 高血压病史。

3 讨论

本研究结果显示，T2DM 合并 NAFLD 组血清 EDA 浓度明显高于 non-NAFLD 组，2hIns、AST、WHR 是 EDA 的独立相关因素。更重要的是，NAFLD 的发生风险随血清 EDA 浓度的增加而增加，提示 EDA 可能是 T2DM 合并 NAFLD 发生发展的重要危险因素。

研究表明，肥胖是 NAFLD 发展的主要危险因素。NAFLD 与其他代谢异常相关，包括高脂血症、葡萄糖耐量受损、胰岛素抵抗和 2 型糖尿病（T2DM）等[12, 13]。其中，脂质代谢紊乱起到至关重要的意义，肝脏脂质含量平衡受到多种因素的影响，包括肝脏脂质运输、摄取、合成以及分泌等。这种平衡一旦被干扰将进一步加剧肝脂肪变性[14, 15]。本研究结果显示，NAFLD 组 TG、ALT、AST、尿酸、BMI 显著高于 non-NAFLD 组，此外，NAFLD 组 FIns、2hIns、FCP、2hCP 和 HOMA-IR 也明显升高，说明 NAFLD 组患者通过分泌更多胰岛素来代偿胰岛素抵抗。既往研究也发现 T2DM 合并 NAFLD 患者反映糖脂代谢

异常的指标也明显高于单纯 T2DM 患者[16]，这些结果共同证实了胰岛素抵抗与肥胖是 T2DM 患者发生 NAFLD 的重要原因。

胰岛素抵抗以及肝脏 TG 释放脂肪酸（FA）增加导致肝脏 FA 浓度升高，而脂质沉积产生的脂毒性，进一步驱动肝细胞的损伤和炎症进展，最终导致肝纤维化[17]。EDA 作为一个新发现的肝脏因子，近年来被认为与肥胖、胰岛素抵抗、T2DM 和 NAFLD 相关[18]。Awazawa 等人的临床研究表明，在 33 例肥胖男性患者中，肝脏 EDA 的表达与肝脏脂肪含量呈正相关，与组织学确定的非酒精性脂肪性肝炎的炎症和脂肪变性评分呈正相关[9]。另一项病例对照研究的结果显示，NAFLD 组血清中 EDA 浓度高于对照组[19]，然而尚未有研究表明 EDA 在 T2DM 合并 NAFLD 的患者血清中存在异常表达。我们的研究首次发现，与单纯 T2DM 组相比，EDA 在 T2DM 合并 NAFLD 组中明显上升，且与 FIns、2hIns、HOMA-IR、HOMA-β及 AST 呈显著正相关，提示 EDA 可能通过胰岛素抵抗导致机体脂代谢紊乱和肝功能异常。已有研究表明，胰岛素抵抗能改变全身脂质代谢，进而导致血脂异常，具体表现为促进 LDL-C 和 TG 的大量分泌，降低 HDL-C 的水平，加速 NAFLD 的发生[20]。Yang 等同样发现 EDA 与 HOMA-IR 呈显著正相关，但也与 BMI、WHR、FPG 和 HbA1c 有明显相关性，在我们的研究中并未得出此结果，此外，Bayliss 等人却发现血浆 EDA 与 HOMA-IR、FPG 和 HbA1c 无明显相关性[21]。和本研究结果不一致的原因可能是本研究的研究对象是 T2DM 合并 NAFLD 人群，Yang 等针对的是单纯 NAFLD 人群，而 Bayliss 等研究的则是 NAFLD 合并 T2DM 患者，疾病不同阶段的病理特征可能对结果产生一定影响。而且，本研究和 Yang 等人采用的腹部超声方法诊断 NAFLD，而 Bayliss 等则是采用的是肝活检和组织学评估，不同的诊断标准也会对结果产生影响。此外，本研究还发现，年龄越大，2hIns 和 AST 越高，血清 EDA 浓度越高，年龄是不可控制的危险因素，而 2hIns 和 AST 是可控制的因素，因此当机体胰岛素抵抗和肝功能改善可能降低血清 EDA 水平从而进一步缓解脂代谢紊乱。校正临床常见的危险因素后，血循环中的 EDA 水平与 NAFLD 的高发病率仍存在紧密关联。本研究结果还显示，T2DM 合并 NAFLD 患者的年龄与病程明显低于 non-NAFLD 组。考虑到本研究受试者的特点，老年患者的脂肪储存能力较差，肝纤维化比例增加，T2DM 干预和治疗持续时间较长，死亡率较高，均可能会在一定程度上影响结果[22]。

本研究也存在不足之处，第一：本研究是一项横断面研究，样本量小，因果关系无法明确，可能影响结果的准确性；第二：由于缺乏正常受试者作为对照，可能导致研究结果缺乏可信度；第三：本研究通过超声诊断 NAFLD，并非是肝脏穿刺病理活检，可能对结果产生一定影响。

综上所述，T2DM 合并 NAFLD 患者血清 EDA 水平显著增高，且与胰岛素抵抗密切相关，揭示 EDA 是 T2DM 患者发生 NAFLD 的重要危险因素，可能参与 NAFLD 的发生与发展，但其作用机制仍未阐明，需进一步深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明:袁国跃提出研究构思；邓霞、袁国跃进行可行性分析、研究指导；顾恬、蔡珍生、李昊翔参与数据采集、整理；钱方方数据的收集、负责统计分析及撰写论文；赵丽、杨玲进行写作指导及论文修订。

参考文献

[1] Steinman J, Salomao M, Pajvani U. Zonation in NASH-a key paradigm for understanding pathophysiology and clinical outcomes. Liver international : official journal of the

International Association for the Study of the Liver. 2021. doi: 10.1111/liv.15025.

[2] Semmler G, Datz C, Reiberger T, Trauner M. Diet and Exercise in NAFLD/NASH: Beyond the Obvious. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2021. doi: 10.1111/liv.15024.

[3] Varghese D, Ali B. Pathological Crosstalk Between Oxidized LDL and ER Stress in Human Diseases: A Comprehensive Review. Frontiers in cell and developmental biology. 2021;9:674103. doi: 10.3389/fcell.2021.674103.

[4] 刘君，杨艳君，韩伟. 尿微量白蛋白与尿肌酐比值对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的影响. 安徽医药. 2021;25:1656-1659. doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.08.042.

[5] de Oliveira Dos Santos A, de Oliveira Zanuso B, Miola V, et al. Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. International journal of molecular sciences, 2021;22(5).10.3390/ijms22052639.

[6] Ezer S, Bayés M, Elomaa O, Schlessinger D, Kere J. Ectodysplasin is a collagenous trimeric type II membrane protein with a tumor necrosis factor-like domain and co-localizes with cytoskeletal structures at lateral and apical surfaces of cells. Human molecular genetics. 1999;8(11):2079-2086. doi: 10.1093/hmg/8.11.2079.

[7] Chen Y, Molloy SS, Thomas L, Gambee J, Bächinger HP, Ferguson B, *et al*. Mutations within a furin consensus sequence block proteolytic release of ectodysplasin-A and cause X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2001;98(13):7218-7223. doi: 10.1073/pnas.131076098.

[8] Nikopensius T, Annilo T, Jagomägi T, Gilissen C, Kals M, Krjutškov K, *et al*. Non-syndromic tooth agenesis associated with a nonsense mutation in ectodysplasin-A (EDA). Journal of dental research. 2013;92(6):507-511. doi: 10.1177/0022034513487210.

[9] Awazawa M, Gabel P, Tsaousidou E, Nolte H, Krüger M, Schmitz J, *et al*. A microRNA screen reveals that elevated hepatic ectodysplasin A expression contributes to obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle. Nature medicine. 2017;23(12):1466-1473. doi: 10.1038/nm.4420.

[10] Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. In., vol. Report of a WHO consultation，part 1：Diagnosis and classification of diabetes mellitus: World Health Organization; 1999.

[11] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版). 中华肝脏病杂志. 2010;18(3):167-170.

[12] Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical medicine (London, England). 2018;18(3):245-250. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-245.

[13] Nagashimada M, Honda M. Effect of Microbiome on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Role of Probiotics, Prebiotics, and Biogenics. International journal of molecular sciences.

2021;22(15). doi: 10.3390/ijms22158008.

[14] Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. Endocr Rev. 2019;40(5):1367-1393. doi: 10.1210/er.2019-00034.

[15] Li Y, Su X, Rohatgi N, Zhang Y, Brestoff JR, Shoghi KI, *et al*. Hepatic lipids promote liver metastasis. JCI Insight. 2020;5(17). doi: 10.1172/jci.insight.136215.

[16] 卢亚男, 刘丽俊, 李伟. GA/HbA1c 比值与 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝相关. 基础医学与临床. 2020;40(12). doi: 10.16352/j.issn.1001-6325.2020.12.006.

[17] Fuchs C, Radun R, Dixon E, et al. Hepatocyte-specific deletion of adipose triglyceride lipase (ATGL/PNPLA2) ameliorates dietary induced steatohepatitis in mice. Hepatology (Baltimore, Md), 2021.10.1002/hep.32112.

[18] Han H, Jiang Y, Wang M, et al. Intestinal dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): focusing on the gut-liver axis. Critical reviews in food science and nutrition, 2021:1-18.10.1080/10408398.2021.1966738.

[19] Yang J, Zhou W, Zhu J, Wu Y, Xu L, Wang Y, *et al*. Circulating ectodysplasin A is a potential biomarker for nonalcoholic fatty liver disease. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2019;499:134-141. doi: 10.1016/j.cca.2019.09.009.

[20] Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga F. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. Cardiovascular diabetology. 2018;17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4.

[21] Bayliss J, Ooi G, De Nardo W, Shah Y, Montgomery M, McLean C, *et al*. Ectodysplasin A Is Increased in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, But Is Not Associated With Type 2 Diabetes. Frontiers in endocrinology. 2021;12:642432. doi: 10.3389/fendo.2021.642432.

[22] Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, de Angelis MH, Guedes JR, Brito MA, *et al*. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. Ageing Res Rev. 2018;47:214-277. doi: 10.1016/j.arr.2018.07.004.